

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

|  |           |   |
|--|-----------|---|
| <b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b><br><b>A61K 31/425</b>   | <b>A1</b> | <b>(11) Numéro de publication internationale: WO 93/17683</b><br><b>(43) Date de publication internationale: 16 septembre 1993 (16.09.93)</b>   |
| <b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR92/00992<br><b>(22) Date de dépôt international:</b> 22 octobre 1992 (22.10.92)<br><br><b>(30) Données relatives à la priorité:</b><br>92/02696 6 mars 1992 (06.03.92) FR<br><br><b>(71) Déposant:</b> RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR];<br>20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).<br><br><b>(72) Inventeur:</b> LOUVEL, Erik ; 163, rue des Chênes, F-04100<br>Manosque (FR).<br><br><b>(74) Mandataire:</b> MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer<br>S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-<br>92165 Antony Cédex (FR).   |           | <b>(81) Etats désignés:</b> AU, CA, CS, HU, JP, KR, NO, PL, RU,<br>UA, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR,<br>GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE).<br><br><b>Publiée</b><br><i>Avec rapport de recherche internationale.</i> |
| <b>(54) Title:</b> APPLICATION OF 2-AMINO 6-TRIFLUOROMETHOXY BENZOTHAZOLE (RILUZOLE) FOR OBTAINING A DRUG USEFUL IN THE TREATMENT OF MOTOR NEURON DISEASES<br><br><b>(54) Titre:</b> APPLICATION DE L'AMINO-2 TRIFLUOROMETHOXY-6 BENZOTHAZOLE (RILUZOLE) POUR OBTENIR UN MEDICAMENT DESTINE AU TRAITEMENT DES MALADIES DU MOTONEURONE<br><br><b>(57) Abstract</b><br><br>Application of 2-amino 6-trifluoromethoxy benzothiazole or a salt of said compound with a pharmaceutically acceptable acid to obtain a drug for the treatment of motor neuron diseases, especially amyotrophic lateral sclerosis and, in particular, amyotrophic lateral sclerosis characterized by a bulbous onset or bulbous shape.<br><br><b>(57) Abrégé</b><br><br>Application de l'amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole ou un sel de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour obtenir un médicament destiné au traitement des maladies du motoneurone, notamment de la sclérose latérale amyotrophique et, en particulier, la sclérose latérale amyotrophique à début bulbaire ou à forme bulbaire. |           |   |

APPLICATION DE L'AMINO-2 TRIFLUOROMETHOXY-6 BENZOTHAZOLE (RILUZOLE) POUR OBTENIR UN MEDICAMENT DESTINE AU TRAITEMENT DES MALADIES DU MOTONEURONE

- La présente invention concerne l'application de l'amino-2
- 5 trifluorométhoxy-6 benzothiazole ou un sel de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable pour obtenir un médicament destiné au traitement des maladies du motoneurone, notamment de la sclérose latérale amyotrophique et, en particulier, la sclérose latérale amyotrophique à début bulbaire ou à forme bulbaire.
- 10 Il est connu que l'amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole (dénomination commune internationale : riluzole) est utile comme médicament anticonvulsivant, anxiolytique et hypnotique (brevet EP 50551), dans le traitement de la schizophrénie (EP 305276), dans le traitement des troubles du sommeil et de la dépression (EP 305277), dans le traitement des
- 15 désordres cérébrovasculaires et comme anesthésique (EP 282971).

- Il a maintenant été trouvé que l'amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole ou un sel ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable est utile dans le traitement des maladies du motoneurone, notamment de la sclérose latérale amyotrophique et, en particulier, la
- 20 sclérose latérale amyotrophique à début bulbaire ou à forme bulbaire.

- Cette application a été déterminée chez l'homme dans une étude en double aveugle contre placebo : 77 patients atteints de maladies motoneurones et notamment de sclérose latérale amyotrophique ont été traités par 2x50 mg/jour de riluzole par voie orale (comprimés dosés à
- 25 50 mg) pendant une période de 12 à 18 mois et 78 patients ont reçu un placebo.

- Les résultats obtenus sont analysés en terme de survie dans l'étude étant entendu que, les "morts de l'étude" (sortie de l'étude) comprennent les personnes réellement mortes mais également les personnes dont l'état
- 30 clinique nécessite une trachéotomie ou le passage sous assistance respiratoire.

pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

- Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être
- 5 utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les
- 10 diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des
- 15 élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent
- 20 être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces
- 25 compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme
- 30 de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients

|   |   |       |
|---|---|-------|
|   | - Amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole..... | 50 mg |
|   | - Cellulose.....                                | 18 mg |
|   | - Lactose.....                                  | 55 mg |
|   | - Silice colloïdale.....                        | 1 mg  |
| 5 | - Carboxyméthylamidon sodique.....              | 10 mg |
|   | - Talc.....                                     | 10 mg |
|   | - Stéarate de magnésium.....                    | 1 mg  |

## Exemple C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif  
 10 ayant la composition suivante :

|    |   |                      |
|----|---|----------------------|
|    | - Amino-2 trifluorométhoxy-6 benzothiazole..... | 10 mg                |
|    | - Acide benzoïque.....                          | 80 mg                |
|    | - Alcool benzylique.....                        | 0,06 cm <sup>3</sup> |
|    | - Benzoate de sodium.....                       | 80 mg                |
| 15 | - Ethanol à 95 %.....                           | 0,4 cm <sup>3</sup>  |
|    | - Hydroxyde de sodium.....                      | 24 mg                |
|    | - Propylène glycol.....                         | 1,6 cm <sup>3</sup>  |
|    | - Eau.....q.s.p.                                | 4 cm <sup>3</sup>    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00992

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X,Y       | EP,A,0 282 971 (WARNER-LAMBERT COMPANY)<br>21 September 1988<br>cited in the application<br>see page 2<br>see page 12<br>see claim 3  | 1-5                   |
| Y         | THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE<br>Vol. 9, No. 11, November 1989,<br>pages 3720 - 3727<br>C. MALGOURIS ET AL. "RILUZOLE, A NOVEL ANTIGLUTAMATE,<br>PREVENTS MEMORY LOSS AND HIPPOCAMPAL NEURONAL DAMAGE<br>IN ISCHEMIC GERBILS"<br>see abstract<br>see page 3720<br>see page 3725 - page 3726 | 1-5                   |

-/-

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 February 1993 (22.02.93)

Date of mailing of the international search report

10 March 1993 (10.03.93)

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

BNSDOCD: &lt;WO\_9317853A\_1&gt;

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9200992  
SA 66761

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for those particulars which are merely given for the purpose of information.

22/02/93

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| EP-A-0282971                           | 21-09-88         | US-A- 4826860           | 02-05-89         |
|  |                  | JP-A- 63313729          | 21-12-88         |
|  |                  | US-A- 4918090           | 17-04-90         |
| WO-A-9117984                           | 28-11-91         | FR-A- 2662160           | 22-11-91         |
| WO-A-9118892                           | 12-12-91         | FR-A- 2663029           | 13-12-91         |
| EP-A-0050551                           | 28-04-82         | FR-A- 2492258           | 23-04-82         |
|  |                  | AU-B- 545437            | 11-07-85         |
|  |                  | AU-A- 7654581           | 22-04-82         |
|  |                  | CA-A- 1166159           | 24-04-84         |
|  |                  | JP-B- 1048884           | 20-10-89         |
|  |                  | JP-C- 1561274           | 31-05-90         |
|  |                  | JP-A- 57095910          | 15-06-82         |
|  |                  | US-A- 4370338           | 25-01-83         |

EPO FORM 6007

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS<sup>14</sup>(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDQUES SUR LA  
DEUXIEME FEUILLE)

| Catégorie * | Identification des documents cités, <sup>15</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>17</sup>  | No. des revendications visées <sup>14</sup> |
|-------------|--|---|
| Y           | BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY<br>vol. 97,<br>page 583P<br>D. GIRDLESTONE ET AL. 'RILUZOLE<br>ANTAGONISES EXCITATORY AMINO ACID-EVOKED<br>FIRING IN RAT FACIAL MOTONEURONES IN VIVO'<br>voir page 583P<br>---         | 1-5   |
| Y           | WO,A,9 117 984 (RHONE-POULENC RORER S.A.)<br>28 Novembre 1991<br>voir page 4<br>voir revendications 1,2,6<br>---   | 1-4   |
| Y           | WO,A,9 118 892 (RHONE-POULENC RORER S.A.)<br>12 Décembre 1991<br>voir page 7 - page 8<br>voir revendications 1,7<br>---  | 1-4   |
| Y           | THERAPIE<br>vol. 45, no. 3, 1990,<br>pages 277 - 279<br>TH.L. MUNSAT ET AL. 'EXCITOTOXINS AND<br>AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS'<br>voir le document en entier<br>---   | 1-5   |
| Y           | ANN NEUROL<br>vol. 22, no. 5, 1987,<br>pages 575 - 579<br>A. PLAIAKIS ET AL. 'ABNORMAL GLUTAMATE<br>METABOLISM IN AMYOTROPHIC LATERAL<br>SCLEROSIS'<br>voir abrégé<br>voir page 575<br>voir page 577 - page 578<br>--- | 1-5   |
| Y           | NEUROLOGY<br>vol. 41, no. 3, 1991,<br>pages 392 - 393<br>A. PLAIAKIS ET AL. 'DYSREGULATION OF<br>GLUTAMATE METABOLISM IN ALS: CORRELATION<br>WITH GENDER AND DISEASE TYPE'<br>voir abrégé no. 957S<br>---              | 1-5   |
| A           | EP,A,0 050 551 (PHARMINDUSTRIE)<br>28 Avril 1982<br>cité dans la demande<br>voir page 2<br>voir revendications 1,2<br>---  | 1-5   |

-/--



**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200992  
SA 66761

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

22/02/93

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP-A-0282971                                    | 21-09-88               | US-A- 4826860                           | 02-05-89               |
|   |                        | JP-A- 63313729                          | 21-12-88               |
|   |                        | US-A- 4918090                           | 17-04-90               |
| WO-A-9117984                                    | 28-11-91               | FR-A- 2662160                           | 22-11-91               |
| WO-A-9118892                                    | 12-12-91               | FR-A- 2663029                           | 13-12-91               |
| EP-A-0050551                                    | 28-04-82               | FR-A- 2492258                           | 23-04-82               |
|   |                        | AU-B- 545437                            | 11-07-85               |
|   |                        | AU-A- 7654581                           | 22-04-82               |
|   |                        | CA-A- 1166159                           | 24-04-84               |
|   |                        | JP-B- 1048884                           | 20-10-89               |
|   |                        | JP-C- 1561274                           | 31-05-90               |
|   |                        | JP-A- 57095910                          | 15-06-82               |
|   |                        | US-A- 4370338                           | 25-01-83               |

EPO FORM P007

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82